

**федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
“Уральский государственный медицинский университет”  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии**

**Литусов Н.В.**

**Вирусы гриппа**

**Иллюстрированное учебное пособие**

**Екатеринбург  
2018**

УДК 616

Рецензент: профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО УГМУ доктор медицинских наук профессор Слободенюк А.В.

Литусов Н.В. Вирусы гриппа. Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: УГМУ, 2018. – 22 с.

Иллюстрированное учебное пособие “Вирусы гриппа” подготовлено в качестве информационного сопровождения самостоятельной работы студентов, осваивающих основные образовательные программы высшего образования укрупненной группы специальностей Здравоохранение. Учебное пособие разработано в соответствии с требованиями ФГОС ВО и предусматривает формирование знаний по частной вирусологии.

В иллюстрированном учебном пособии приводятся сведения о таксономическом положении, структуре и репродукции вирусов гриппа, клинической картине, методах диагностики, средствах профилактики, принципах лечения вызываемого заболевания. Пособие содержит вопросы для контроля усвоения материала и тренировочные тестовые задания. Пособие снабжено иллюстрациями, способствующими усвоению изучаемого материала.

Иллюстрированное учебное пособие предназначено для самостоятельной работы студента при подготовке к практическим занятиям, компьютерному тестированию и экзаменам.

© ФГБОУ ВО УГМУ, 2018

© Литусов Н.В.

## Содержание

Введение .....	4
Таксономическое положение .....	6
Морфология вирусов гриппа.....	7
Жизненный цикл вируса гриппа .....	10
Устойчивость вирусов гриппа во внешней среде .....	12
Экология и эпидемиология.....	13
Патогенез гриппа .....	14
Клиника гриппа .....	14
Иммунитет.....	15
Лабораторная диагностика .....	15
Лечение.....	17
Профилактика гриппа .....	17
Вопросы для контроля усвоения материала .....	19
Тренировочные тесты .....	19
Литература .....	21

## Введение

**Грипп** (франц. *grippe*, *gripper* - схватывать, хватать, царапать; итал. *influenza* – влияние холода) – острое вирусное заболевание человека, характеризующееся поражением респираторного тракта, лихорадкой, общей интоксикацией, нарушением деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем. Во многих странах грипп называют “инфлюэнца”, связывая название болезни с “влиянием холода”. В России термин “грипп” используется с начала XIX в. как синоним “эпидемического (заразного) насморка”.

Описание симптомов болезни, напоминающей грипп, было представлено в трудах древнегреческого врача и философа Гиппократ и древнеримского историка Т. Ливия (рисунок 1).

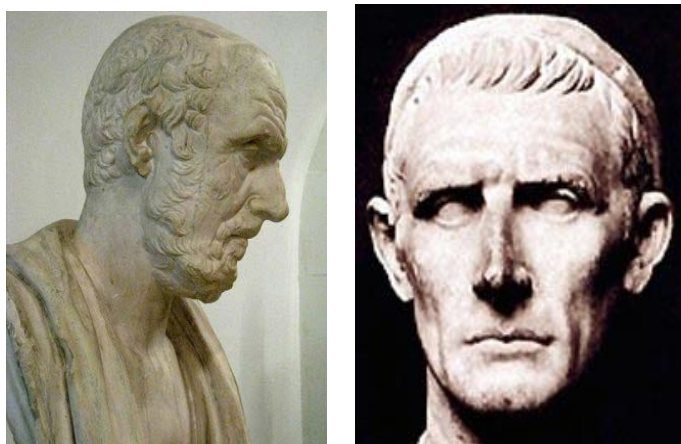


Рисунок 1 – А - Гиппократ (Hippocrates, около 460 г. до н.э. – около 370 г. до н. э.); Б – Тит Ливий (Titus Livius, 59 г. до н. э. – 17 г. до н. э.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В 1931 г. американский вирусолог Р. Шоуп (рисунок 2), изучая грипп свиней, установил вирусную природу заболевания. В последующем возбудитель этой инфекции был назван *Influenzavirus A*.



Рисунок 2 – Ричард Шоуп (Richard Edwin Shope, 1901 – 1966 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В 1933 г. вирус гриппа А от человека изолировали английские вирусологи Уилсон Смит, Кристофер Эндрюс (рисунок 3) и Патрик Лейдлоу путем заражения хорьков ультрафильтратом носоглоточного смыва больного гриппом человека. Один из исследователей (Уилсон Смит) заразился от заболевшего хорька. Из организма У. Смит был выделен вирус гриппа (название выделенного штамма вируса гриппа обозначало инициалы У. Смита - WS).



Рисунок 3 - Кристофер Эндрюс (Christopher Howard Andrewes, 1896 – 1988 гг.).  
Займствовано из Интернет-ресурсов.

В России вирус гриппа типа А впервые выделили А.А. Смородинцев в 1936 г. в Ленинграде и Л.А. Зильбер в 1937 г. в Москве (рисунок 4).



А



Б

Рисунок 4 – А – Анатолий Александрович Смородинцев (1901 – 1986 гг.); Б – Лев Александрович Зильбер (1894 – 1966 гг.). Займствовано из Интернет-ресурсов.

В 1940 г. американский микробиолог Т. Фрэнсис (рисунок 5) выделил вирус гриппа типа В.

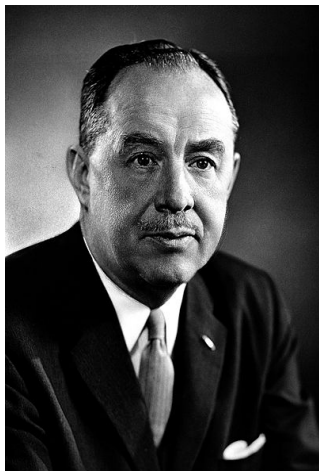


Рисунок 5 – Томас Фрэнсис (Thomas Francis, 1900 – 1969 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В 1947 г. Ричард Тэйлор выделил вирус гриппа типа С.

### Таксономическое положение

Вирусы гриппа относятся к семейству *Orthomyxoviridae* (греч. *orthos* - правильный, прямой; *муха* - слизь) и представляют собой РНК-содержащие сложные (оболочечные) вирусы. Они получили свое название из-за сродства к муцину поражаемых тканей и способности присоединяться к гликопротеинам - поверхностным рецепторам эпителиальных клеток. Ортомиксовирусы имеют тропизм к эпителию органов дыхания.

Согласно международной таксономии вирусов, семейство *Orthomyxoviridae* включает род *Influenzavirus A*, род *Influenzavirus B*, род *Influenzavirus C*, род *Influenzavirus D*, род *Isavirus*, род *Quaranjavirus* и род *Togotavirus*.

Представители родов *Influenzavirus* вызывают заболевание, получившее название грипп. Вирусы *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C* вызывают заболевание у человека, животных и птиц, а *Influenzavirus D* инфицирует свиней. Представители род *Isavirus* являются патогенами лосося, представители рода *Togotavirus* вызывают заболевания у позвоночных и беспозвоночных животных, а представители рода *Quaranjavirus* выявлены у птиц и клещей.

Внутри рода *Influenzavirus A* различают субтипы (подтипы или серотипы) вируса по гемагглютиниру и нейраминидазе. Внутри субтипов могут быть сероварианты.

**Вирус гриппа типа А** поражает человека и некоторые виды животных и птиц, вызывает эпидемии и пандемии с высокой смертностью. По антигенной структуре вирус гриппа типа А подразделяется на подтипы (субтипы, серотипы), а они, в свою очередь, на множество вариантов (сероваров). В современной номенклатуре вирусов гриппа человека, предложенной ВОЗ в 1980 г., принято описывать серотип, происхождение, штамм, год выделения и подтипы поверхностных антигенов вируса гриппа - нейраминидазы (N) и гемагглютинина (H). Например: вирус гриппа A/ Москва/10/99/H3N2.

**Вирус гриппа типа В** обычно поражает людей и редко – животных. Этот вирус вызывает у человека спорадические вспышки, иногда - эпидемии.

**Вирус гриппа типа С** вызывает спорадические случаи заболевания гриппом только у людей (чаще – у детей).

Сравнительная характеристика вирусов гриппа представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика вирусов гриппа

Критерии	Вирус типа А	Вирус типа В	Вирус типа С
Тяжесть заболевания	++++	++	+
Природный резервуар	есть	нет	нет
Пандемии	вызывает	не вызывает	не вызывает
Эпидемии	вызывает	вызывает	не вызывает
Механизм антигенных изменений	шифт, дрейф	дрейф	дрейф

### Морфология вирусов гриппа

Диаметр частицы вируса гриппа составляет 80-120 нм. Вирион имеет **сферическую форму** (рисунок 6).

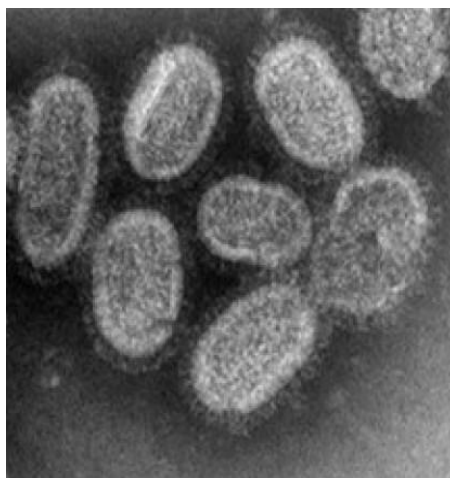


Рисунок 6 – Электронная фотография вируса гриппа. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

**Химический состав.** Вирионы содержат 1% РНК, 70% белка, 24% липидов и 5% углеводов. Липиды и углеводы входят в состав суперкапсида и имеют клеточное происхождение.

**Геном** вирусов гриппа представлен односпиральной линейной фрагментированной (сегментированной) минус-РНК. В геноме вирусов гриппа А и В имеется по 8 фрагментов, в геноме вируса гриппа С - 7 фрагментов. Каждый фрагмент генома кодирует информацию об одном или двух белках (рисунок 7).

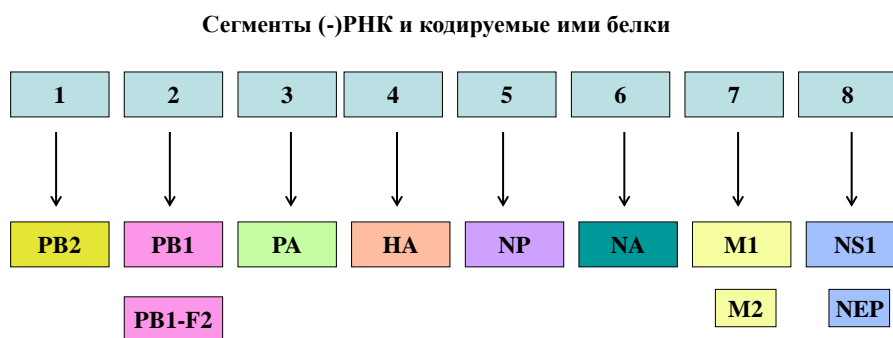


Рисунок 7 – Геном вируса гриппа типа А.

Каждый фрагмент генома покрыт отдельным белком (**капсидом**). Все фрагменты в совокупности покрыты белковой оболочкой, образуя **нуклеокапсид**. Нуклеокапсид вирусов гриппа имеет спиральный тип симметрии.

Геном вируса гриппа А кодирует следующие основные белки:

- **структурные белки** – гемагглютинин (Н), нейраминидаза (N), мембранные белки М1 и М2, нуклеопротеин (NP), белки полимеразного комплекса (компоненты вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы - белки PB1 - транскриптаза, PA - репликаза, PB2 - эндонуклеаза), минорный белок NEP (бывший белок NS2);
- **неструктурный белок** – белок NS1.

Три структурных белка вируса гриппа типа А (Н, N и М2) связаны с суперкапсидной оболочкой. Матриксный белок М1 располагается под суперкапсидной мембраной. В центре вирусной частицы располагается рибонуклеопротеидное ядро, состоящее из 8 фрагментов вирусной РНК, белка NP, трех белков полимеразного комплекса (PB1, PA, PB2) и белка NEP.

У вируса гриппа типа С основным оболочечным гликопротеином является HEF (hemagglutinin-esterase-fusion), выполняющий функции как гемагглютинина, так и нейраминидазы. Поэтому у вируса гриппа типа С геном представлен 7 сегментами.

Снаружи вирусы гриппа покрыты **суперкапсидной оболочкой**, имеющей клеточное происхождение. В составе суперкапсидной оболочки имеются шипы – выросты длиной около 10 нм, которые образованы гликопротеинами - гемагглютинином и нейраминидазой. Гемагглютинин и нейраминидаза закреплены гидрофобными концами в липидном бислое суперкапсида. Внутри вириона гемагглютинин и нейраминидаза контактируют с М-белком. На поверхности одной вирусной частицы присутствует 550-600 шипов, из них на долю нейраминидазы приходится 50-100 шипов.

**Гемагглютинин (Н)** представляет собой шип в виде тримера, состоящего из идентичных субъединиц. Каждая из трех субъединиц в свою очередь состоит из двух цепей – тяжелой и легкой. Гемагглютинин взаимодействует с клеточным рецептором (сиаловой кислотой), способствует проникновению вируса в клетку путем слияния суперкапсидной оболочки с клеточной мембраной и раздвиганию вируса. У вируса гриппа выявлено 16 вариантов гемагглютинина (от **Н1** до **Н16**).

**Нейраминидаза (N)** представляет собой грибоподобный тетрамер. Его 4 сферических субъединицы прикреплены к ножке, которая закреплена в суперкапсидной оболочке вируса. Нейраминидаза способствует как проникновению



вируса через богатые сialовой кислотой секреты слизистых оболочек для достижения клеток-мишеней, так и высвобождению дочерних вирусных частиц из клетки. При проникновении внутрь клетки нейраминидаза распознает рецепторы, содержащие N-ацетилнейраминую (сialовую) кислоту. У вируса гриппа А выявлено 9 вариантов нейраминидазы (от N1 до N9).

С внутренней стороны суперкапсида располагается **матриксный белок M1**, окружающий нуклеокапсид. Белок M1 заполняет пространство между суперкапсидной оболочкой и рибонуклеопротеидом. Этот белок определяет форму вирусной частицы.

**Мембранный белок M2** встроен в липидную мембрану и представляет собой тетрамер. Основной функцией белка M2 является формирование ионного канала, служащего для транспорта внутрь вирусной частицы ионов  $H^+$ , необходимых для отделения нуклеокапсида от белка M1.

Нуклеокапсид представляет собой геном, окруженный белковой оболочкой – капсидом. **Капсид** состоит из белка - нуклеопротеина (NP), а также белков полимеразного комплекса. Капсид содержит 32 капсомера. **Нуклеопротеин (NP)** является внутренним белком, взаимодействующим с одной стороны с белком M1, а с другой стороны – с вирусной РНК.

**Полимеразный комплекс** состоит из белков PB1, PB2 и PA. Эти белки взаимодействуют с фрагментами вирусной РНК и участвуют в синтезе нуклеиновой кислоты дочерних вирионов. В частности, белок PA расщепляет клеточные мРНК, экпированные фрагменты которых в последующем связываются с белком PB2 и используются для синтеза вирусных мРНК.

**Белок NEP** (бывший неструктурный белок NS2) участвует в транспорте вирусных рибонуклеопротеидов (РНП) из клеточного ядра для упаковки в дочерние вирионы в цитоплазме клетки.

**Неструктурный белок NS1** обнаруживается в ядре и цитоплазме инфицированных клеток.

Структура вируса гриппа типа А представлена на рисунке 8.

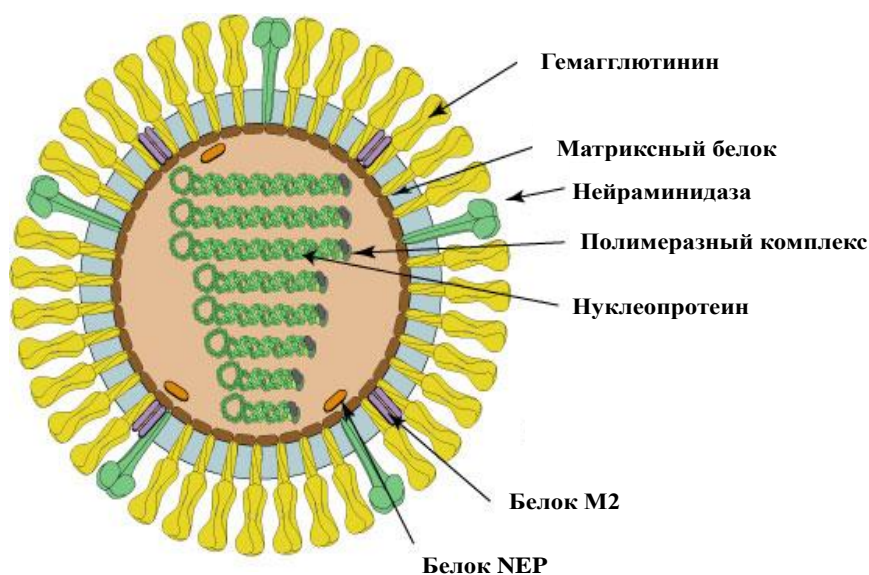


Рисунок 8 – Структура вируса гриппа. Заимствовано с сайта ViralZone

**Антигенная структура.** Вирусы гриппа имеют поверхностные и внутренние антигены. К **поверхностным антигенам** относятся гемагглютинин и нейраминидаза. Эти антигены определяют тип вируса. Антитела именно к этим антигенам выполняют защитную функцию от проникающих в организм вирусов гриппа. К **внутренним антигенам** относятся нуклеопротеин (белок NP) и М-белки. Антитела к внутренним антигенам не оказывают защитного эффекта.

Структура гемагглютинина и нейраминидазы вируса гриппа типа А постоянно изменяется. В настоящее время известно 16 подтипов гемагглютинина и 9 подтипов нейраминидазы. От человека выделяются подтипы гемагглютинина H1, H2 и H3 и подтипы нейраминидазы N1 и N2. Необычайная изменчивость вирусов гриппа типа А объясняется антигенным дрейфом и антигенным шифтом.

**Антигенный дрейф** (англ. drift – сдвиг, смещение) обусловлен точечными мутациями в тех сайтах генома, которые отвечают за синтез и структуру антигенных детерминант гемагглютинина и нейраминидазы. В результате антигенного дрейфа в популяции вирусов гриппа постоянно появляются новые варианты, которые незначительно отличаются от исходного штамма, но эти изменения не выходят за пределы подтипа. Новые варианты вызывают периодические эпидемии гриппа. Эпидемический подъем заболеваемости объясняется тем, что через 2-3 года циркуляции штамма в популяции людей структура поверхностных антигенов настолько изменяется, что выработанный ранее иммунитет лишь частично защищает от заболевания.

**Антигенный шифт** (англ. shift - скачок) обусловлен полной заменой гена, кодирующего гемагглютинин или нейраминидазу определенной разновидности. Шифт происходит редко и обычно является результатом рекомбинаций, происходящих при проникновении в одну клетку двух разных подтипов вирусов. Например, в случае инфицирования клетки двумя разными типами вируса в ее ядре копируется РНК обоих типов. При сборке в дочерние вирусные частицы попадают сегменты РНК разных вариантов. Вирусы, наследующие РНК разных типов, называются реассортантами. В результате антигенного шифта полностью заменяется структура антигена, образуется новый подтип вируса, который становится причиной уже не эпидемии, а пандемии. Считается, что источником новых подтипов могут быть вирусы гриппа птиц и животных.

### **Жизненный цикл вируса гриппа**

События, протекающие в инфицированной клетке, называются жизненным циклом вируса. В жизненном цикле вируса гриппа можно выделить следующие стадии:

- прикрепление (адсорбция) вируса к клетке;
- проникновение вируса внутрь клетки и депротеинизация;
- синтез белков и репликация генома;
- формирование дочерних вирусных частиц;
- выход дочерних вирусных частиц из клетки.

**Прикрепление вируса к клетке.** После проникновения вируса гриппа в организм происходит его адсорбция на мембране эпителиальных клеток.

Прикрепление вируса к клетке протекает в результате взаимодействия вирусного гемагглютинина с сиаловой кислотой на поверхности клетки. Сиаловая кислота является рецептором для вируса гриппа.

**Проникновение вируса внутрь клетки и депротеинизация.** После прикрепления вириона к сиаловой кислоте комплекс “вирус-рецептор” поглощается клеткой путем эндоцитоза. В составе эндосомальных везикул вирусные частицы перемещаются к ядру клеток. По мере перемещения рН внутри везикул снижается в результате закачивания ионов водорода ( $H^+$ ). После подкисления среды суперкапсидная оболочка вируса сливается с мембраной эндосомы и сердцевина вируса (нуклеокапсид с М-белком) выходят в цитоплазму клетки.

Проникновение вируса в клетку представлено на рисунке 9.

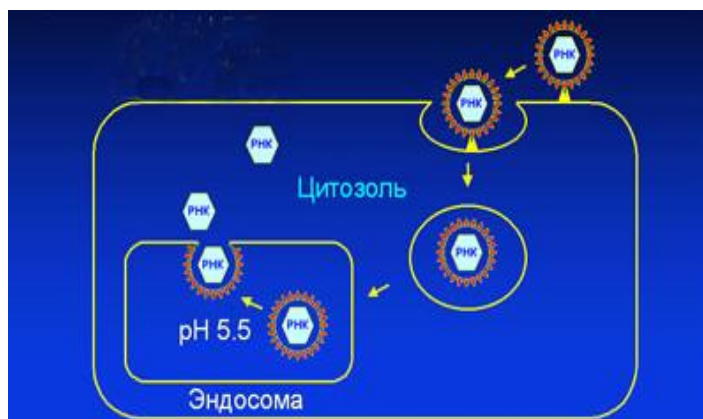


Рисунок 9 – Проникновение вируса гриппа в клетку. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В цитоплазме сердцевина вируса перемещается к ядру клетки. На ядерной оболочке удаляется матриксный М-белок, и в ядро проникает функционально активный нуклеокапсид. В ядре клетки с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы на матрице вирусной минус-РНК синтезируются полные и неполные нити плюс-РНК.

**Синтез белков и репликация генома.** Полные нити плюс-РНК служат матрицей для синтеза в ядре клетки фрагментов минус-РНК дочерних вирионов.

**Неполные нити** плюс-РНК транспортируются в цитоплазму клетки к полирибосомам, где начинается процесс синтеза вирусных белков NP, PB1, PB2, PA и М. Капсидные белки NP, PB1, PB2 и PA возвращаются из цитоплазмы клетки в ядро и связываются с вновь синтезированной дочерней минус-РНК. В результате этого формируется нуклеокапсид, который переносится из ядра клетки в цитоплазму.

Матриксный белок М после синтеза на рибосомах в цитоплазме перемещается к внутренней поверхности цитоплазматической мембраны клетки.

Синтезированные на рибосомах гемагглютинин и нейраминидаза транспортируются к цитоплазматической мембране и встраиваются в нее напротив М-белка. Таким способом формируется будущая суперкапсидная оболочка дочерних вирионов.

**Формирование дочерних вирусных частиц.** Белки капсида (нуклеопротеин и белки полимеразного комплекса) и минус-РНК формируют на границе ядерной

мембраны нуклеокапсиды, которые мигрируют в цитоплазму и транспортируются к предварительно модифицированным участкам цитоплазматической клеточной мембраны, в которую к этому времени встроились гемагглютинин и нейраминидаза. Заключительным этапом сборки вирусных частиц является окружение нуклеокапсиды белком М и измененной клеточной мембраной, содержащей гемагглютинин и нейраминидазу (суперкапсидной оболочкой).

**Выход дочерних вирусных частиц** из клетки происходит путем “почкования”.

Схема жизненного цикла вируса гриппа представлена на рисунке 10.

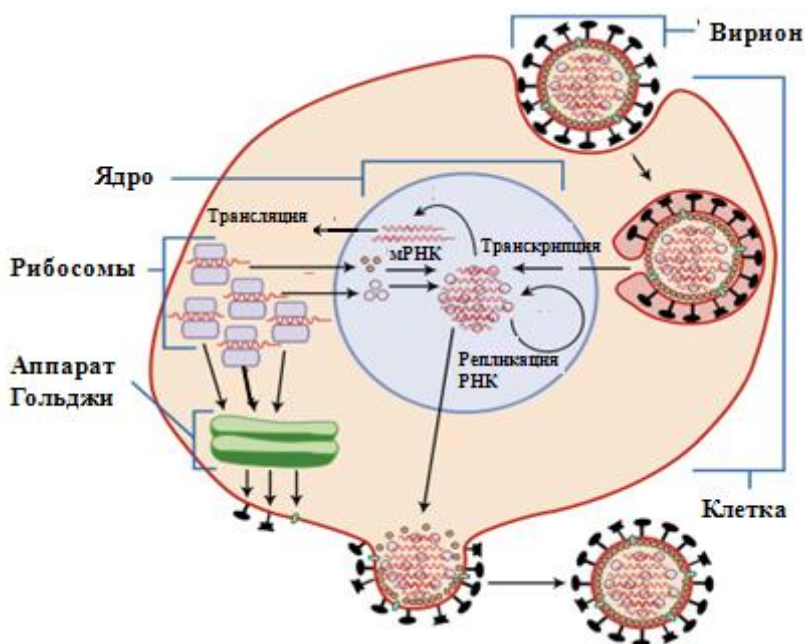


Рисунок 10 – Схема жизненного цикла вируса гриппа. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

### Устойчивость вирусов гриппа во внешней среде

Вирусы гриппа во внешней среде имеют среднюю устойчивость. Под действием ультрафиолетового света они погибают в течение 5 минут. Вирусы гриппа чувствительны к высоким температурам (более  $60^{\circ}\text{C}$ ), УФ-облучению, жирорастворителям, но могут некоторое время сохраняться при низких температурах - в течение недели не погибают при температуре около  $+4^{\circ}\text{C}$ . В лиофилизированном состоянии в лабораториях вирус сохраняет жизнеспособность в течение 2-3 лет. Прямой солнечный свет обезвреживает вирус в течение 50-55 часов, температура  $55-60^{\circ}\text{C}$  – за 30-50 минут,  $65-70^{\circ}\text{C}$  – за 2-5 минут.

Вирусы гриппа чувствительны к широко распространенным дезинфектантам. В 70% этиловом спирте вирусы погибают через 5 минут, в 3% феноле, 1% настойке йода, 1% сулеме, 1% купоросе – через 3 минуты. Вирусы гриппа надежно обезвреживают 3% растворы гидроокиси натрия, хлорной извести, креолина, 2% растворы формальдегида, азотной кислоты, эфира, хлороформа.

## Экология и эпидемиология

Грипп относится к **антропонозным** инфекциям. Однако кроме человека в естественных условиях вирусы гриппа типа А инфицируют млекопитающих и птиц. В последние годы зарегистрированы случаи заражения людей штаммами вируса гриппа А, циркулирующими среди птиц. Например, в 1997 г. в Гонконге 18 человек заразились непосредственно от домашних птиц вирусом гриппа А (подтип H5N1), из них 6 человек погибло. В 2003 г. высоковирулентные штаммы вируса гриппа птиц H5N1 и H7N7 вызвали летальные случаи гриппа среди жителей Южной Азии. Вирусы гриппа типов В и С в естественных условиях инфицируют только человека.

**Источником инфекции** при гриппе является больной человек. Восприимчивость людей к вирусу гриппа очень высокая. Основной **механизм** передачи - **аэрогенный**, **путь** передачи - **воздушно-капельный** (при кашле, чихании, разговоре). Возможна контактная передача возбудителя через инфицированные предметы, в частности, игрушки. Грипп является высококонтагиозным заболеванием и часто протекает в виде эпидемий и даже пандемий.

Пандемии гриппа чаще всего начинаются с Юго-Восточной Азии, где высокая плотность населения и тесный контакт с домашними животными и птицами создают благоприятные условия для рекомбинации вирусов гриппа человека, птиц и животных и появления новых пандемических штаммов. Так, в 1918-1920 гг. возникла пандемия гриппа, получившего название **“испанский”**. Возбудителем этой пандемии стал вирус гриппа типа А (подтип H1N1). За время этой пандемии погибло более 20 млн. человек. В 1957-1959 гг. возникла пандемия, названная **“азиатским”** гриппом. Возбудителем этой пандемии был вирус гриппа типа А (подтип H2N2). За время этой пандемии переболело 1,5-2 млрд. человек. Только в США смертность составила 70000 человек. В 1968-1970 гг. пандемию обусловил штамм вируса гриппа типа А (подтип H3N2). Грипп получил название **“гонконгский”**. Во время этой пандемии переболело около 1 млрд. человек. Только в США смертность составила 30000 человек. В 1977-1978 гг. возникла пандемия **“русского”** гриппа, вызванная подтипом H1N1.

В марте-апреле 2009 г. в Мексике и США среди людей возникли вспышки заболевания, вызванные вирусом гриппа А подтипа H1N1. Штамм вируса, вызвавшего инфекцию, являлся рекомбинантом вирусов человека и животных. Вирус быстро распространялся по планете, поэтому в июне 2009 г. ВОЗ объявила о первой пандемии гриппа в XXI веке. Эта пандемия затронула 214 стран. В августе 2010 г. было объявлено об окончании этой пандемии.

В последние годы особую озабоченность вызывают высокопатогенные вирусы гриппа птиц (Highly Pathogenic Avian Influenza – HPAI) H5N1 и H7N7, а также низкопатогенные вирусы гриппа H9N2. Эти вирусы способны вызывать у людей респираторные заболевания как в легкой форме, так и вспышки гриппа с тяжелым течением и летальным исходом.

## Патогенез гриппа

**Входными воротами** инфекции при гриппе являются верхние дыхательные пути. В респираторный тракт вирус проникает с каплями аэрозоля. Чем мельче величина капель, тем глубже проникает вирус. В реснитчатых и бокаловидных клетках слизистой оболочки верхних дыхательных путей происходит первичная репродукция вируса. Инфицированные эпителиальные клетки вырабатывают интерферон, который обладает противовирусным действием. В результате этого развивается воспаление, сопровождающееся отеком тканей и десквамацией эпителиальных клеток. Через поврежденный эпителий вирус гриппа проникает в кровоток и вызывает **виремию (вирусемию)**. При вирусемии повреждается эндотелий капилляров, повышается проницаемость сосудов и серозных оболочек, в результате чего развиваются геморрагии, и нарушается микроциркуляция. Повреждение эпителия может приводить к развитию бактериальных осложнений.

Схематически патогенез гриппа представлен на рисунке 11.

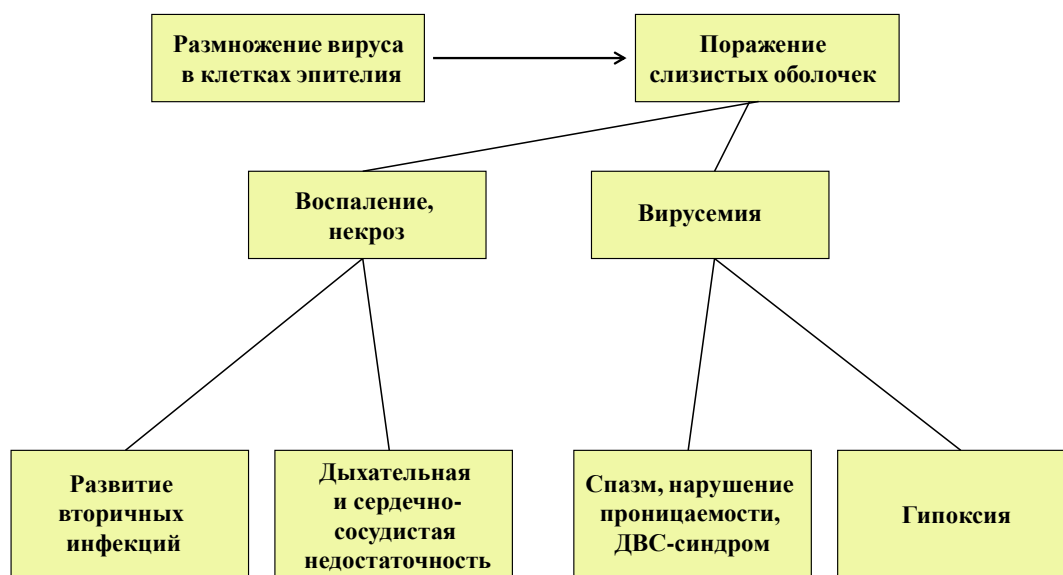


Рисунок 11 – Патогенез гриппа.

## Клиника гриппа

Инкубационный период при гриппе составляет 1-2 дня. Клинические симптомы заболевания сохраняются в течение 3-7 дней. Реконвалесценция продолжается в течение 7-10 дней. При гриппе типа А начало болезни острое, у больного обычно наблюдается катар верхних дыхательных путей (“саднящий” сухой кашель, ринит), интоксикация (высокая температура с ознобом, суставные и мышечные боли, головная боль).

Часто при гриппе развивается геморрагический синдром, проявляющийся кровоизлияниями в кожу, серозные и слизистые оболочки и внутренние органы. При этом может развиваться геморрагическая пневмония и отек легких, приводящие к летальному исходу. У детей возможен абдоминальный синдром (боли в животе, тошнота, рвота, диарея).



Основные симптомы гриппа представлены на рисунке 12.

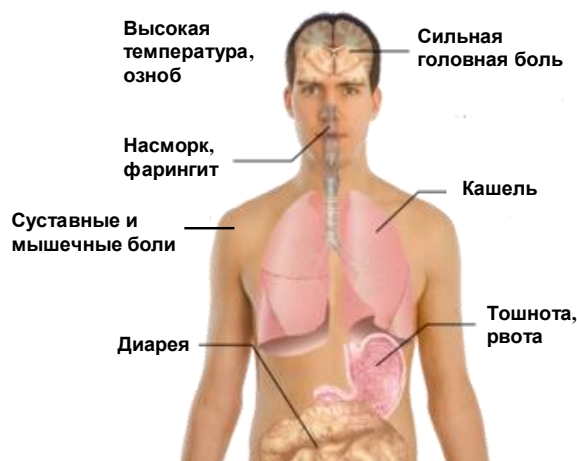


Рисунок 12 – Симптомы гриппа.

Грипп В обычно протекает легче, чем грипп А и сопровождается такими симптомами как конъюнктивит, боль в глазах, фотофобия. Грипп, вызванный вирусами типа С, протекает также легко.

### Иммунитет

После заболевания развивается иммунитет, обусловленный как гуморальными, так и клеточными факторами. Вируснейтрализующие антитела появляются через 7-8 дней после заболевания, их уровень достигает максимального значения через 2-3 недели. Однако этот иммунитет обладает высокой специфичностью. Антитела при гриппе являются не только тип- или подтипоспецифическими, но и штаммоспецифическими. Титр антител сохраняется на высоком уровне в течение месяца, а затем постепенно снижается.

Факторами клеточного звена иммунитета при гриппе являются НК-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты, действующие на инфицированные вирусом клетки.

### Лабораторная диагностика

**Исследуемым материалом** для выявления вируса гриппа служит носоглоточная слизь, которую отбирают с помощью тампонов со слизистой оболочки носа, зева, задней стенки глотки в первые 2-3 дня болезни. Иногда исследуют мазки-отпечатки со слизистой оболочки носа. Для определения противовирусных антител используют парные сыворотки крови.

Отобранный со слизистых оболочек материал транспортируют в лабораторию в питательных средах с белковым стабилизатором (раствор Хенкса, среда 199, среда Игла с альбумином или желатином). До исследования допускается хранение материала при температуре  $+4^{\circ}\text{C}$  не более 48 часов.

Цель лабораторной диагностики гриппа:

- лабораторное подтверждение клинического диагноза “грипп”;
- определение этиологии эпидемии или пандемии;
- прогнозирование последующих эпидемий;
- выявление иммунного состояния населения в межэпидемический период;
- определение напряженности поствакцинального иммунитета;
- определение распространенности вируса среди млекопитающих и птиц.

Для диагностики гриппа используют следующие методы:

- экспресс-методы обнаружения вируса;
- выделение вирусов гриппа и их идентификация;
- методы серологической диагностики.

В качестве **экспресс-методов** диагностики гриппа используют **РИФ, ИФА и ПЦР**.

**Реакция иммунофлюоресценции (РИФ)** или **метод флюоресцирующих антител (МФА)** позволяет обнаружить антигены вируса гриппа через 2-3 часа после отбора исследуемого материала. Для этого готовят препараты на стекле и обрабатывают их гипериммунными люминесцентными сыворотками. Микроскопирование проводят с помощью люминесцентного микроскопа. Пораженные вирусом клетки обладают специфическим свечением.

**Иммуноферментный анализ (ИФА)** позволяет обнаружить в исследуемом материале родоспецифический антиген вирусов гриппа А или В (рибонуклеопротеин) с помощью тест-систем, содержащих моноклональные антитела к рибонуклеопротеину (РНП) соответствующих вирусов. Моноклональные антитела сорбируют в лунках планшетов, после чего к ним последовательно добавляют исследуемый материал, конъюгат (антитела к РНП, меченые пероксидазой) и субстрат (смесь перекиси водорода с ортофенилендиамином). Положительный результат проявляется желтой окраской содержимого лунок. Интенсивность окраски измеряется с помощью спектрофотометров (ридеров).

С помощью ИФА можно выявлять не только вирусный антиген, но и противовирусные антитела в сыворотке крови.

**Полимеразная цепная реакция (ПЦР)** позволяет выявлять в исследуемом материале генетические последовательности вирусов гриппа и идентифицировать их методом электрофореза.

**Выделение вирусов гриппа и их идентификация (вирусологический метод)** проводится с использованием куриных эмбрионов или клеточных культур. При использовании 9-11-дневных куриных эмбрионов заражение проводят в амниотическую или аллантоисную полости. Из клеточных культур используют первичную культуру клеток почек обезьян, клетки почек собак и др.

**Индикацию** вирусов в амниотической или аллантоисной жидкости куриных эмбрионов проводят с помощью реакции гемагглютинации с эритроцитами морской свинки или человека. Индикацию вирусов в культуре клеток осуществляют по цитопатическому действию (ЦПД), образованию “бляшек”, “цветной пробе”, реакции гемагглютинации (РГА) и гемадсорбции.

**Идентификацию** вирусов проводят по антигенной структуре. Чаще всего тип вирусов гриппа определяют в РСК, а подтип вируса - в РТГА.

**Серологическая диагностика гриппа** основывается на выявлении возрастания титра противовирусных антител в сыворотке крови в динамике



заболевания. Для этого используют микрометод РТГА в микропланшетах. При постановке реакции используют разведения сыворотки крови, коммерческие диагностикумы вирусов гриппа и взвесь эритроцитов. Диагноз считается положительным в случае четырехкратного увеличения титра антител в парных сыворотках, полученных с интервалом в 10-14 дней. Кроме РТГА для серологической диагностики используют также ИФА.

## Лечение

В большинстве случаев лечение гриппа проводится с помощью **симптоматических средств** (жаропонижающих, сосудосуживающих, антигистаминных), витаминов, детоксикационных препаратов, индукторов эндогенного интерферона и иммуномодуляторов (арбидола).

К **специфическим противовирусным средствам** относятся препараты адамантанового ряда (амантадин, ремантадин) и ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир или тамифлю и занамивир или реленза).

**Препараты адамантанового ряда** блокируют М-белки, “забивают” ионные каналы и ингибируют процесс высвобождения вирусных РНК в составе эндосомы.

**Ингибиторы нейраминидазы** угнетают рецепторы гемагглютинина на поверхности клеток, а также связываются с консервативными участками нейраминидазы и блокируют выход вирусных частиц из инфицированных клеток.

При тяжелых формах гриппа применяют **противогриппозный донорский иммуноглобулин** и **нормальный человеческий иммуноглобулин** для внутривенного введения. В случае присоединения бактериальной инфекции назначают антибиотики.

## Профилактика гриппа

Для неспецифической профилактики гриппа применяют противоэпидемические мероприятия, ограничивающие распространение вирусов гриппа аэрогенно и контактно (изоляция больных, карантин в детских коллективах и лечебных учреждениях, дезинфекция белья и посуды, ношение марлевой повязки, тщательное мытье рук, т. п.). С целью повышения общей сопротивляемости организма во время эпидемий интраназально применяют препараты оксолина, альфа-интерферона.

Для специфической профилактики гриппа используют **вакцины**. Вакцинацию проводят перед началом эпидемического сезона (октябрь - ноябрь). Используют вакцины, приготовленные на основе штаммов, прогностически “актуальных” в данный эпидсезон. В настоящее время в России разрешены к применению к живые, так и инактивированные вакцины.

**Живыми ослабленными вакцинами** являются аллантоисные вакцины для интраназального применения Инфлювир (рисунок 13) и Ультрагривак.

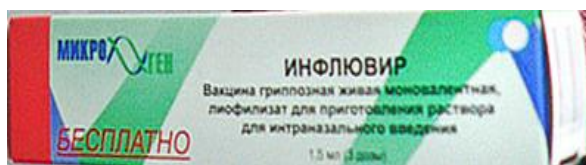


Рисунок 13 – Живая противогриппозная вакцина Инфлювир. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Живые ослабленные вакцины в настоящее время практически не используются.

**Инактивированные вакцины** против гриппа могут быть цельновирионными, расщепленными (сплит-вакцинами) и субъединичными.

**Цельновирионные гриппозные вакцины** готовят путем обработки формалином или ультрафиолетом вирусной суспензии, полученной в аллантоисной полости куриных эмбрионов. К числу цельновирионных гриппозных вакцин относится вакцина Грипповак (рисунок 14). Такие вакцины в настоящее время считаются устаревшими.

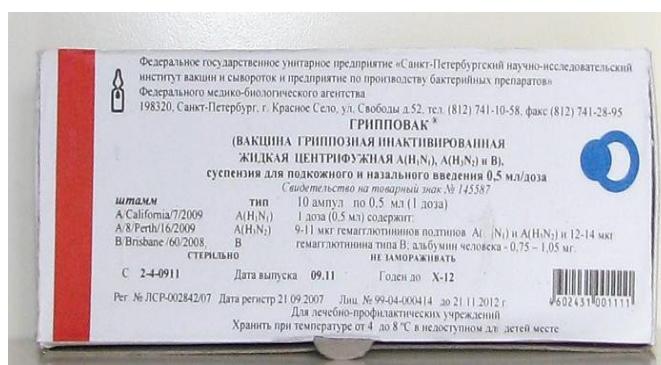


Рисунок 14 – Противогриппозная вакцина Грипповак. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

**Расщепленные вакцины (сплит-вакцины)** содержат поверхностные и внутренние вирусные антигены. Такие вакцины лишены липидов внешней оболочки. К числу таких вакцин относятся Ваксигрипп, Бегривак, Флюарикс (рисунок 15).



Рисунок 15 – Гриппозные сплит-вакцины. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

**Субъединичные** вакцины содержат только протективные антигены

гемагглютинин и нейраминидазу вируса гриппа. К числу субъединичных вакцин относятся Гриппол, Гриппол-плюс, Инфлювак, Агриппал, Инфлексал (рисунок 16).



Рисунок 17 – Гриппозные субъединичные вакцины. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

### Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение вирусов гриппа.
2. Структура вируса гриппа.
3. Цикл репродукции вируса гриппа.
4. Эпидемиология и патогенез гриппа.
5. Клиническая картина гриппа.
6. Лабораторная диагностика гриппа.
7. Принципы лечения гриппа.
8. Профилактика гриппа.

### Тренировочные тесты

1. Вирусы гриппа относятся к семейству:

- *Togaviridae*
- + *Orthomyxoviridae*
- *Retroviridae*
- *Adenoviridae*
- *Flaviviridae*

2. Вирус гриппа содержит:

- ДНК
- + РНК
- + РНК-зависимую РНК-полимеразу
- + суперкапсид
- обратную транскриптазу

3. Геном вируса гриппа типа А представлен:

- одной молекулой ДНК
- + 8 сегментами минус-РНК
- 7 фрагментами минус-РНК
- одной молекулой плюс-РНК
- 8 фрагментами плюс-РНК

4. Жизненный цикл вируса гриппа происходит:

- на мембране клетки-мишени
- в межклеточном пространстве
- + в цитоплазме и ядре клетки
- в сыворотке крови
- в ликворе

5. Для вируса гриппа характерно:

- отсутствие суперкапсида
- + наличие суперкапсидной оболочки
- + сегментированный геном
- + наличие полимеразного комплекса
- ДНК-геном

6. Для вируса гриппа характерно:

- + проникновение в клетку путем эндоцитоза
- проникновение в клетку путем слияния мембран
- + выход из клетки почкованием
- выход при лизисе клетки
- + сборка нуклеокапсида в ядре клетки

7. Изменчивость вируса гриппа обусловлена:

- конъюгацией
- + антигенным дрейфом
- трансформацией
- + антигенным шифтом
- трансдукцией

8. Для вируса гриппа характерно:

- алиментарный путь передачи
- + воздушно-капельный путь передачи
- + источник инфекции – человек
- источник инфекции – грызуны
- фекально-оральный механизм передачи

9. Для лабораторной диагностики гриппа используют:

- фекалии
- мочу
- + носоглоточный смыв
- воду
- ликвор

10. Клетками – мишенями для вируса гриппа являются:

- эритроциты
- Т-лимфоциты
- + эпителий верхних дыхательных путей

- В-лимфоциты
- альвеолярные макрофаги

11. К развитию эпидемии гриппа приводит:

- антигенный шифт
- + антигенный дрейф
- изменение белка M1
- изменение белка NP
- нарушение синтеза РНК

12. К развитию пандемии гриппа приводит:

- антигенный дрейф
- + антигенный шифт
- изменение белка M1
- изменение белка NP
- нарушение синтеза РНК

Примечание: знаком “+” отмечены правильные ответы.

### Литература

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 236 с.: ил.

2. Коротяев А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: Учебник для студентов мед. вузов / А.И. Коротяев, С.А. Бабичев. - 5-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 759 с.: ил.

3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. Под ред. А.А. Воробьева. Учебники и учеб. пособия для высшей школы. Издательство: Медицинское информационное агентство, 2012. – 702 с.

4. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 1 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилакт. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 448 с.: ил.

5. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 2 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилакт. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 480 с.: ил.

Иллюстрированное учебное пособие

Вирусы гриппа

Литусов Николай Васильевич